



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**NUEVOS SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN
PULMONAR DE FÁRMACOS**

Autor: Antequera Martín, Sofía

D.N.I.: 49096533C

Tutor: Torrado Duran, Susana

Convocatoria: Febrero 2016

ÍNDICE

1. RESUMEN:.....	3
2. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES:	4
3. OBJETIVOS:	7
4. METODOLOGÍA:	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	8
5.1. Envases a presión (pMDIs)	8
5.2. Inhaladores de polvo seco (DPIs)	11
5.3. Nebulizador Respimat®	14
7. CONCLUSIONES:	16
9. BIBLIOGRAFIA:.....	17

1. RESUMEN:

El presente trabajo consiste en una revisión de los nuevos sistemas de administración pulmonar de los broncodilatadores (ya sean solos o en asociación con otros broncodilatadores) actualmente comercializados en España y de reciente inclusión en Terapéutica concretamente desde 2010 en adelante. En dicha revisión se analizan los fármacos empleados, las patologías que tratan y los sistemas de administración utilizados.

El estudio de revisión de los nuevos broncodilatadores de administración pulmonar comercializados en España se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica de diversas fuentes primarias, secundarias y terciarias. Concretamente se ha recopilado e interpretado la información disponible en la base de datos CIMA de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y de las bases de datos Science Direct, PubMed, y CISNE, así como de la consulta de diversos libros de Farmacología y de Tecnología Farmacéutica. Se han revisado las distintas formulaciones, mecanismos de los dispositivos y las ventajas e inconveniente de cada uno de ellos.

En la revisión se encontraron los siguientes medicamentos comercializados:Altroaldo®, Salmeterol Sandoz®, Bretaris Genuair®, Eklira Genuari. Enurev Breezhaler®, Seebri breezhaler®, Tovanor Breezhaler, Incruse®, Hirobriz Breezhaler®, Onbrez Breezhaler®, Oslif Breezhaler®, Anoro®, Brimica Genuair®, Duaklir Genuair®, Ultibo Breezhaler®, Ulunar Breezhaler®, Xoterna Breezhaler®,Striverdi Respimat®, Spiolto Respimat® y Yanimio Respimat®. Los cuales se pueden agrupar según su dispositivo en: envases a presión, inhaladores de polvo seco y nebulizador Respimat®.

2. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES:

Los broncodilatadores son fármacos utilizados en el tratamiento del asma y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

El asma consiste en la inflamación de las vías respiratorias, reduciendo así su diámetro. Esta inflamación hace que sean muy sensibles y tiendan a reaccionar con la inhalación de ciertas sustancias de forma que los músculos que rodean a la vía respiratoria se contraen y hace que llegue menos aire a los pulmones. Además las células respiratorias pueden producir más moco de lo normal contribuyendo a empeorar el flujo de aire. Es una enfermedad crónica que afecta a personas de todas las edades que por lo general comienza en la infancia (Department of Health & Human Services, 2015).

La EPOC sin embargo, es una enfermedad progresiva, empeora con el paso del tiempo. Su principal causa es el tabaco, también puede producirse por la exposición a aire contaminado, vapores químicos o el polvo. El flujo de aire y el intercambio gaseoso en el pulmón se ve afectado por uno o varios de estos factores dificultando así la respiración:

- Los bronquios y los alvéolos pierden su elasticidad.
- Las paredes que separan muchos de los alvéolos están destruidas.
- Las paredes de los bronquios se vuelven gruesas e inflamadas.
- Los bronquios producen más mucosidad que en condiciones normales y esta mucosidad puede obstruirlos (Department of Health & Human Services, 2014).

Por estas razones los broncodilatadores son utilizados para paliar los síntomas de estas enfermedades y hacer que la respiración sea menos forzada ya que dilatan las vías respiratorias. Estos fármacos están clasificados en tres grandes grupos: agonistas β adrenérgicos, anticolinérgicos y teofilina.

→ Agonistas β adrenérgicos:

En el músculo liso bronquial existen abundantes β^2 -adrenoreceptores distribuidos a lo largo de las vías respiratorias, epitelio traqueo-bronquial, las glándulas submucosas, el músculo liso vascular y las paredes alveolares. Su activación origina

broncodilatación, vasodilatación, inhibición de la liberación de mediadores y aumento del aclaramiento mucociliar. La acción broncodilatadora aumenta con la dosis, pero, por encima de una dosis máxima que varía según el cuadro clínico y su gravedad, no aumenta la intensidad sino la duración del efecto.

Estos agonistas se pueden clasificar según su acción:

- Acción corta (4-8h): tales como el fenoterol, salbutamol y terbutalina. Se utilizan en los ataques agudos de asma principalmente.
- Acción larga (12h): son el salmeterol y formoterol y se utilizan en el tratamiento del asma nocturno y el broncoespasmo en pacientes con EPOC.
- Acción ultra larga: duran más de 24h pudiéndose administrar una vez al día son el indacaterol, carmoterol, milveterol, vilanterol y olodaterol.

Los agonistas de acción larga y ultra larga se deben utilizar asociados a medicamentos antiinflamatorios en el tratamiento del asma para evitar que el uso solo de broncodilatadores oculte el comienzo o la exacerbación de la inflamación bronquial subyacente y provoque efecto rebote al suspender el tratamiento. Sin embargo, los agonistas de acción larga y ultra larga han mostrado gran utilidad a la hora de relajar la vía aérea en el tratamiento de la EPOC y podrían inhibir la adhesión de bacteriana a las células epiteliales de la vía respiratoria reduciendo el riesgo de infección.

→Anticolinérgicos:

Son el bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio o el bromuro de aclidinio entre otros. Actúan bloqueando competitivamente la acción de la acetilcolina liberada en las terminaciones que llegan a la musculatura lisa bronquial. Su eficacia depende de hasta qué punto el reflejo colinérgico broncoconstrictor contribuye al broncoespasmo, de esta forma estos agentes son más eficaces en el tratamiento de la EPOC ya que el tono colinérgico es mayor aquí que en el asma. El desarrollo de moléculas derivadas de atropina que no pasan las barreras biológicas hizo posible su administración por vía inhalatoria, aumentando su concentración local y minimizando los efectos secundarios. Estos fármacos constituyen la primera línea de tratamiento para la EPOC, junto con los broncodilatadores β^2 -adrenergicos con los que muestra una acción sinérgica cuando se administran en asociación.

→Teofilina y derivados:

Son un conjunto de alcaloides utilizados en el tratamiento del asma pero su uso ha ido decayendo en los últimos años, ya que se ha visto que el resto de broncodilatadores son más eficaces y seguros.

La vía inhalatoria es una buena vía para el tratamiento de estas enfermedades ya que se alcanzan concentraciones elevadas en la pared de las vías respiratorias como en la vía intravenosa pero con concentraciones plasmáticas muy inferiores lo que permite que las reacciones adversas sean menores y prácticamente indetectables(Flórez et al., 2014).

Sin embargo, para que estos fármacos puedan llegar y depositarse en su zona de acción hay varios factores a tener en cuenta:

- Modo respiratorio. Esto depende de la capacidad del paciente.
- Características anatómicas y patológicas de las vías respiratorias.
- Tamaño de partícula: es un factor importante ya que si las partículas son muy grandes no logran llegar a su zona de acción, mientras que si son muy pequeñas, penetraran pero serán expulsadas de nuevos con la espiración. Por ello el tamaño de partícula óptimo es entre 2 y 5 μm .
- Procedimiento de administración y tipo de dispositivo utilizado (Seijo Rey B, 2001).

Para lograr la administración vía pulmonar, estos fármacos se comercializan en diversos dispositivos de reciente comercialización cuyas características se analizan y comentan en este trabajo.

3. OBJETIVOS:

Revisión de los nuevos sistemas de administración pulmonar de los broncodilatadores (ya sean solos o en asociación con otros broncodilatadores) actualmente comercializados en España (de 2010 en adelante). En dicha revisión se analizan los fármacos empleados, las patologías que tratan y los sistemas de administración utilizados.

4. METODOLOGÍA:

El estudio de revisión de los nuevos broncodilatadores de administración pulmonar comercializados en España se ha realizado mediante una búsqueda bibliográfica de diversas fuentes primarias, secundarias y terciarias. Concretamente se ha recopilado y estudiado la información disponible en la base de datos CIMA de la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y de las bases de datos Science Direct, PubMed, y CISNE, así como de la consulta de diversos libros de Farmacología y de Tecnología Farmacéutica. Se han revisado las distintas formulaciones, mecanismos de los dispositivos y las ventajas e inconveniente de cada uno de ellos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Según los resultados obtenidos, los medicamentos se pueden agrupar en tres grandes grupos en función de su dispositivo. Envases a presión, inhaladores de polvo seco y nebulizadores Respimat®.

5.1. Envases a presión (pMDIs)

Los medicamentos autorizados en España recientemente en este formato son: Altroaldo® (bromuro de ipratropio) y Salmeterol Sandoz® (salmeterol). Cuya indicación terapéutica en las dos formulaciones es el tratamiento de la EPOC y para el salmeterol también está incluido en la ficha técnica el tratamiento del asma debido a que el salmeterol es un β - adrenérgico de acción larga y no ultralarga (CIMA, Ficha Técnica Salmeterol Sandoz®, 2014) (CIMA, Ficha Técnica Altroaldo®,2011).

Estos inhaladores están formados por tres componentes: cartucho presurizado, válvula dosificadora y envase externo (Calvo Corbella E, 2010).

El fármaco se encuentra en suspensión o solución en una mezcla propulsora líquida, junto con otros excipientes y se encuentran en un depósito presurizado que se dosifica con una válvula.

El depósito suele ser un cartucho de aluminio producido por extrusión, así se evita la presencia de residuos, con 10-30 ml de capacidad. El aluminio es relativamente inerte y si no existe inestabilidad química no necesita ir recubierto, mientras que si la hubiera, se recubre con materiales como la resina epoxi.

En cuanto al propelente, tradicionalmente se utilizaron CFC (clorofluoroalcanos) pero en la actualidad los utilizados son los HFA (hidrofluoroalcanos) que no dañan la capa de ozono ni son inflamables, aunque contribuyen al calentamiento global (Ross DL et al., 1999) y presentan problemas de formulación, pues algunos de los surfactantes empleados se disuelven mal en estos gases (Dalby RN et al., 1996), por ello se autorizó el uso de etanol para disolverlos(Taylor K, 2004), de hecho, en los dos sistemas encontrados en nuestra revisión el propelente usado es el HFA-134a (CIMA, Ficha Técnica Salmeterol Sandoz®, 2014) (CIMA, Ficha Técnica Altroaldo®,2011).Estos gases se encuentran licuados al someterles a presión o disminuir la temperatura, en este estado se encuentra en el cartucho del inhalador. Al accionarlo, la medicación y el

propelente salen despedidos, para restablecer el equilibrio dentro, se evapora más propelente en el interior manteniendo de esta forma un sistema de presión constante que da lugar a un aerosol de características constantes durante la utilización del dispositivo.

El fármaco puede estar formulado como una solución o suspensión con el propelente licuado, estos propelentes son malos disolventes para la mayoría de los fármacos y surfactantes por lo que necesitan codisolventes como el etanol (Taylor K, 2004). Además las formulaciones necesitan de otros componentes como surfactantes (lecitina de soja y ácido oleico) y conservantes (ácido ascórbico, EDTA y sulfitos) estos componentes pueden producir irritación de la mucosa orofaríngea, disfonía o hiperreactividad bronquial (Calvo Corbella E, 2010). Los excipientes de Altroaldo® son etanol, que actúa como codisolvente, ácido cítrico como conservante, HFA-134a como gas propelente y agua purificada como vehículo ya que es una solución. En cuanto al Salmeterol Sandoz® tiene el mismo codisolvente y propelente. Sin embargo, este producto no presenta agua en su formulación, ya que el fármaco se encuentra formulado como una suspensión, en cambio tiene lecitina de soja que actuará como surfactante haciendo posible la suspensión del fármaco en el gas licuado (CIMA, Ficha Técnica Salmeterol Sandoz®, 2014) (CIMA, Ficha Técnica Altroaldo®, 2011).

Una de las partes importantes del dispositivo es la válvula dosificadora, con respecto a las mismas, es importante que el tamaño de partículas sólidas sea el correcto pues si no podrían atascar la válvula. Estas válvulas son las que permiten administrar volúmenes constantes de 25-100 µl. Su modo de funcionamiento consiste en que al pulsar el botón del inhalador, el contenido de la cámara dosificadora sale y es administrado al paciente. Tras su vaciado, la cámara vuelve a llenarse con líquido procedente del cartucho principal y queda preparada para la siguiente toma,

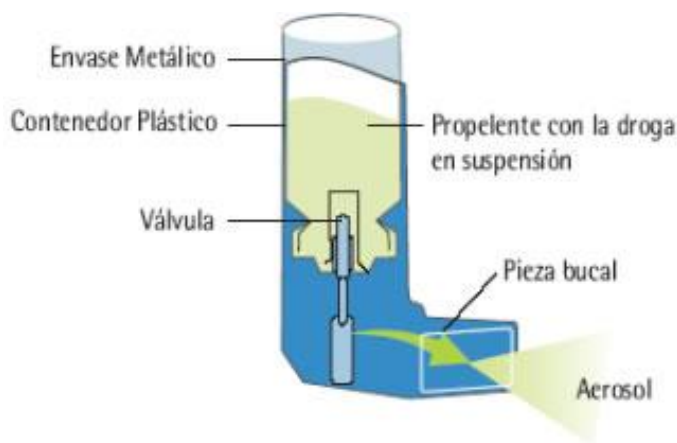


fig. 1 Dispositivo a presión.

por esta razón, antes de su primera utilización la cámara debe ser cebada con anterioridad. Además de la función dosificadora, la válvula debe proteger a la

formulación de las condiciones atmosféricas y evitar la pérdida de producto (Taylor K, 2004).

Los pMDI necesitan una buena coordinación entre la pulsación de la válvula y la inspiración, esto puede ser un inconveniente en pacientes ancianos y niños sobre todo, teniéndose que utilizar cámaras espaciadoras que además de permitir prescindir de la buena coordinación, disminuye considerablemente el impacto orofaríngeo. Además con estos dispositivos la captación pulmonar no alcanza el 10% y el impacto orofaríngeo es del 80%, esto se produce por el denominado efecto “frío freón”, que ocurre cuando el propelente impacta en la orofaringe y provoca un mecanismo reflejo en el que la inspiración se interrumpe y por lo tanto el paso del aerosol queda interrumpido. Esto era más habitual con los CFC que además dañaban la capa de ozono. Con los HFA además de no dañar la capa de ozono se consigue una temperatura de salida superior (14°C frente a los -2°C de los CFC) que reduce el efecto frío freón, por lo tanto hay un menor impacto orofaríngeo y una mayor captación pulmonar (Calvo Corbella E, 2010).

A continuación se resumen las ventajas e inconvenientes de estos dispositivos.
Ventajas:

- Son ligeros y pequeños por lo que se transportan fácilmente.
- Son baratos.
- Precisan un flujo inspiratorio bajo (<20 l/min) por lo que son de gran utilidad en emergencias.
- La dosis administrada es exacta, estéril y reproducible.
- Son poco sensibles a la humedad por lo que no precisan medidas especiales de conservación.

Inconvenientes:

- Difícil técnica de utilización, precisan una gran coordinación entre la pulsación y la inspiración.
- Necesita agitarse bien antes de usarlo para distribuir uniformemente el fármaco si son suspensiones.
- Alta captación orofaríngea por la gran velocidad de salida y el efecto frío freón.
- Puede generar tos y broncoespasmo debido a algunos excipientes.
- La mayoría no informa de las dosis disponibles (Úbeda Sansano MI et al., 2013) (Calvo Corbella E, 2010).

A pesar de ello siguen siendo uno de los dispositivos con más aceptación por parte de los pacientes y unos de los más utilizados.

5.2. Inhaladores de polvo seco (DPIs)

Estos dispositivos surgieron ante la necesidad de solventar el problema de la coordinación que tienen los pMDIs, pero sin embargo no todos los fármacos están disponibles en los dos formatos, bien por motivos comerciales o por problemas de formulación (Calvo Corbella E, 2010). Son pequeños, portátiles, no contienen gases propelentes y el fármaco se libera con la inspiración. (Plaza Moral V et al., 2015). El fármaco se inhala en forma de una nube de finas partículas. Para conseguir el tamaño adecuado (menor de 5 μ m, preferiblemente), los polvos suelen estar micronizados. Debido al pequeño tamaño las partículas resultantes no presentan buena fluidez ya que tienden a unirse por su alta carga estática y adhesiva. Para mejorar este aspecto lo que se hace es mezclarlo con partículas portadoras que suele ser lactosa como se ha observado en las fichas técnicas. Con ello se consigue mejorar la fluidez del fármaco a la hora de liberar el polvo en la inhalación además de mejorar la uniformidad del relleno de la cápsula o del dispositivo (Taylor K, 2004). Los dispositivos de reciente comercialización fueron:

Anticolinérgicos: Bromuro de aclidinio (Bretaris Genuair®, Eklira Genuari®), Bromuro de glicopirronio (Enurev Breezhaler®, Seebri breezhaler®, Tovanor Breezhaler®), bromuro de umeclidinio (Incruse®).

Además, también se encontraron tres dispositivos comercializados (Hirobriz Breezhaler®, Onbrez Breezhaler®, Oslif Breezhaler®) con maleato de indacaterol, un β -adrenérgico de larga acción.

Por último, las autorizaciones recientes más numerosas fueron las de la asociación de broncodilatadores, o bien dos β -adrenérgicos (umeclidinio + vilanterol comercializado como Anoro®) o un β -adrenérgico con un anticolinérgico (Bromuro de aclidinio + formoterol comercializado como Brimica Genuair®, Duaklir Genuair®; bromuro de glicopirronio + indacaterol que son Ultibo Breezhaler®, Ulunar Breezhaler®, Xoterna Breezhaler®).

Todos ellos indicados para el tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) debido a que sus principios activos son de acción larga o ultralarga

(CIMA, Ficha Técnica Bretaris Genuair®, 2012)(CIMA, Ficha Técnica Eklira Genuair®, 2012)(CIMA, Ficha Técnica Enurev Breezhaler®, 2013)(CIMA, Ficha Técnica Seebri Breezhaler®, 2012)(CIMA, Ficha Técnica Tovanor Breezhaler®, 2013)(CIMA, Ficha Técnica Incruse®, 2014)(CIMA, Ficha Técnica Hirobriz Breezhaler®, 2011)(CIMA, Ficha Técnica Onbrez Breezhaler®, 2010)(CIMA, Ficha Técnica Oslif Breezhaler®, 2011)(CIMA, Ficha Técnica Anoro®, 2014)(CIMA, Ficha Técnica Brimica Genuair®, 2015)(CIMA, Ficha Técnica Duaklir Genuair®, 2015)(CIMA, Ficha Técnica Ultibo Breezhaler®, 2013) (CIMA, Ficha Técnica Ulunar Breezhaler®, 2014)(CIMA, Ficha Técnica Xoterna Breezhaler®, 2014).

Se pueden agrupar en dos grupos:

Sistemas unidosis: como son los Breezhaler®. El fármaco se encuentra en una cápsula de gelatina dura que se introduce en el depósito del dispositivo que posteriormente se perfora accionando un botón del dispositivo.

Sistemas multidosis: en los que se encuentra Genuair®. El medicamento está en un reservorio del que se carga la dosis adecuada mediante un sistema dosificador. En este caso la carga de la dosis se produce al accionar un pulsador. En el caso de Incruse® la dosis se carga directamente al abrir la tapa de forma que si se cierra y no se ha inhalado la dosis cargada se perderá. Además tiene informas auditiva mientras se inhala la dosis y visual tras la inhalación, generalmente constan con un contador de dosis (Plaza Moral V et al., 2015).

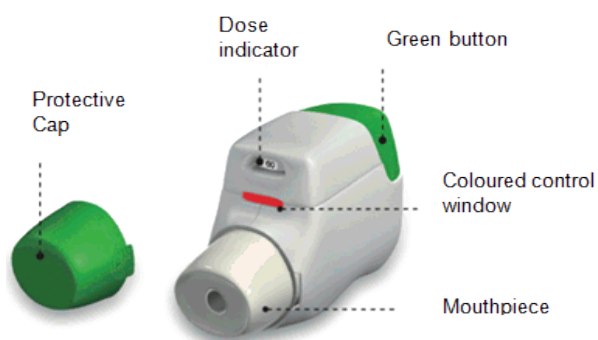


fig. 3 Dispositivo Genuair®

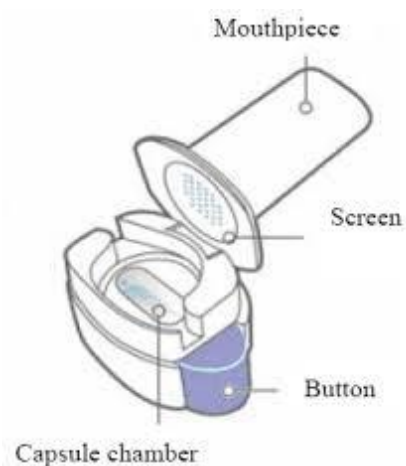


fig. 2 Dispositivo Breezhaler®

Para liberar el fármaco tan solo se necesita el flujo de aire inspiratorio (30-60 l/min) que además la fuerza de este flujo será la encargada de desagregar el fármaco de la partícula portadora (Clark AR et al., 1993). La partícula portadora al ser más grande impactará en la garganta, mientras que el fármaco es arrastrado por el aire hasta las porciones profundas de las vías aéreas.

Una gran ventaja es que permite la administración de dosis superiores que en las formulaciones a presión, limitadas por la válvula dosificadora (Taylor K, 2004). Con estos dispositivos se consigue una captación mayor entorno al 23% frente al 10% de los pDMI y un impacto orofaríngeo algo menor (75% frente al 80% de pDMI)(Cimas Hernando JE, 2010). Como todos los inhaladores presenta ventajas e inconvenientes.

Ventajas:

- No necesitan coordinación a la hora de inhalar.
- No necesitan gases propelentes.
- No es necesario agitar antes de usar el dispositivo ya que es un polvo y no una suspensión.
- Requieren menos excipientes (generalmente sólo lactosa u otro azúcar).
- Pueden liberar dosis mayores por administración.
- Informan de las dosis que quedan.

Inconvenientes:

- Necesitan un flujo de 30-60 l/min si no tienen un sistema automatizado. Esto suele ser un problema dado que estos pacientes suelen tener un flujo aéreo disminuido debido a su patología.
- Captan fácilmente humedad, apelmazando la formulación. Por tanto las partículas no se pueden desagregar adecuadamente y el mayor tamaño de partícula hace que impacte en la orofaringe en mayor proporción.(Úbeda Sansano MI et al., 2013)(Cimas Hernando JE, 2010).

5.3. *Nebulizador Respimat®*

Entre los fármacos comercializados en este formato se encontraron: Striverdi Respimat® (cuyo principio activo es olodaterol), Spiolto Respimat® y Yanimio Respimat® (sus fármacos en asociación son tiotropio y olodaterol). Siendo el olodaterol un β -adrenérgico de acción ultralarga y el tiotropio un anticolinérgico que junto con un β -adrenérgico muestran acción sinérgica, por ello su indicación en ficha técnica es el tratamiento de la EPOC (CIMA, Ficha Técnica Striverdi Respimat®, 2013) (CIMA, Ficha Técnica Spiolto Respimat®, 2015) (CIMA, Ficha Técnica Yanimio Respimat®, 2015).

Este dispositivo consiste en un cartucho cilíndrico de aluminio con una doble pared y una bolsa de plástico que se contrae al irse liberando la solución que se encuentra en el interior. La solución contenida en su interior debe ser estéril y se puede formular con etanol (que actúa a la vez como solvente y conservante) o con agua (a la que se tendría que añadir conservantes como el cloruro de benzalconio), cualquiera de los dos mantienen la estabilidad bacteriana una vez comenzado a usarse. (Dalby R et al., 2004)

En esta revisión se ha visto que estos tres dispositivos mencionados se han formulado con agua purificada (actúa como disolvente), cloruro de benzalconio (como conservante), ácido cítrico o ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y edetato disódico (potencia la acción conservante del cloruro de benzalconio) (CIMA, Ficha Técnica Striverdi Respimat®, 2013) (CIMA, Ficha Técnica Spiolto Respimat®, 2015) (CIMA, Ficha Técnica Yanimio Respimat®, 2015).

El mecanismo del dispositivo consiste en que al girar 180° la base, se crea una fuerza que comprime al muelle. Esto hace que un volumen prefijado de la solución pase desde el cartucho al inyector a través de un tubo con una válvula de no retorno. Así cuando el paciente pulsa un botón para liberar la dosis cargada, la fuerza generada por el muelle fuerza a introducir el líquido en la pieza llamada uniblock.

Esta pieza es clave, consta de una boquilla compuesta por múltiples canales con filtros, estos canales están diseñados para producir pequeñas gotas ($< 5,8 \mu\text{m}$). Al introducirse la solución en el uniblock produce dos finos chorros en la válvula de salida que convergen en un ángulo prefijado generando una lenta nube de partículas para inhalar.

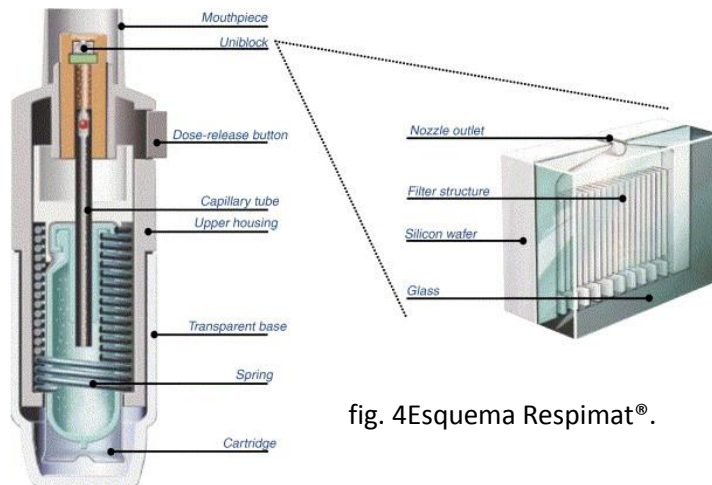


fig. 4Esquema Respimat®.

Este sistema se desarrolló con el objetivo de cubrir las limitaciones de los otros ya existentes (DPI y pMDI). En los inhaladores presurizados se suele interrumpir la inspiración con el choque del gas propelente en la garganta y hay un alto depósito orofaríngeo de fármaco, mientras que en este sistema no ocurre, Ya que no tiene gas propelente, además la nube generada es expulsada a una velocidad mucho menor que la de los dispositivos a presión, siendo más fácil coordinar la respiración con el momento de accionar el dispositivo y por tanto mejorando la técnica de inhalación, lo cual es crucial para administrar la dosis adecuada. En cambio, con los inhaladores de polvo seco no se requiere dicha coordinación, pero la dosis que alcanza el pulmón depende de la fuerza inspiratoria del individuo ya que esto determina la mayor o menor desagregación de las partículas, mientras que con Respimat® el tamaño de partícula ya está conseguido previamente. Además otro aspecto que limita a los DPIs es la higroscopicidad de la formulación mientras que esto no ocurre en Respimat® (Dalby R et al., 2004).

7. CONCLUSIONES:

Los broncodilatadores autorizados desde 2010 en adelante se comercializan en tres presentaciones: inhaladores presurizados, inhaladores de polvo seco y nebulizadores Respimat®.

Se observa que los dispositivos de polvo seco han sido los que más autorizaciones nuevas han tenido, frente a tan solo las dos nuevas autorizaciones de envases a presión. Esto se debe a la gran aceptación por parte del paciente de esta presentación, que además solventa algunos inconvenientes de los pMDIs, como es la necesidad de coordinación entre la inspiración y el momento de accionar el dispositivo, así como también el llamado efecto frío freón que se produce por la presencia del gas propelente. Mientras que en los inhaladores de polvo seco no se necesita esta coordinación pues el fármaco es extraído con la fuerza de la propia inspiración y no necesitan propelente. Por el contrario, las formulaciones de polvo seco son muy higroscópicas, por lo que son muy sensibles a la humedad. Para solventar este problema y los de los envases a presión, se desarrolló el mecanismo de Respimat® que consiste en generar una suave nube de partículas, hasta la fecha, hay pocos medicamentos comercializados con este dispositivo tipo nebulizador portátil y sólo tres de ellos han sido autorizados desde 2010 en adelante.

En cuanto a los principios activos, los nuevos medicamentos incorporan broncodilatadores de acción larga o ultralarga, siendo las autorizaciones más recientes las asociaciones de broncodilatadores con el objetivo de que el efecto dura más tiempo y así poder aumentar el intervalo posológico, siendo necesario administrarlo sólo una vez cada 12 h o 24 h.

9. BIBLIOGRAFIA:

Calvo Corbella E. Inhaladores de cartucho presurizado. En: Plaza Moral V. Terapia inhalada, teoría y práctica. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2010. p. 60-71.

Clark AR y Hollingworth AM. The Relationship Between Powder Inhaler Resistance and Peak Inspiratory Conditions in Healthy Volunteers Implications for In Vitro Testing. J. Aerosol Med. 1993; 6: 99–110.

CIMA, Ficha Técnica Altroaldo®, 2011, Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72581/FT_72581.pdf

CIMA, Ficha Técnica Salmeterol Sandoz®, 2014. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/79349/FT_79349.pdf

CIMA, Ficha Técnica Bretaris Genuair®, 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf

CIMA, Ficha Técnica Eklira Genuair®, 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf

CIMA, Ficha Técnica Enurev Breezhaler®, 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002691/WC500133698.pdf

CIMA, Ficha Técnica Seebri Breezhaler®, 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf

CIMA, Ficha Técnica Tovanor Breezhaler®, 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002690/WC500133840.pdf

CIMA, Ficha Técnica Incruse®, 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002809/WC500167430.pdf

CIMA, Ficha Técnica Hirobriz Breezhaler®, 2011.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001211/WC500051165.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Onbrez Breezhaler®, 2010.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001114/WC500053732.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Oslif Breezhaler®, 2011.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001210/WC500053307.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Anoro®, 2014.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002751/WC500168424.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Brimica Genuair®, 2015.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003969/WC500178254.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Duaklir Genuair®, 2015.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003745/WC500178413.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Ultibo Breezhaler®, 2013.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002679/WC500151255.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Ulunar Breezhaler®, 2014.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003875/WC500166742.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Xoterna Breezhaler®, 2014.	Disponible	en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003875/WC500166742.pdf		
CIMA, Ficha Técnica Striverdi Respimat®, 2013.	Disponible	en:
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/78253/FT_78253.pdf		

CIMA, Ficha Técnica Spiolto Respimat®, 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/79967/FT_79967.pdf

CIMA, Ficha Técnica Yanimio Respimat®, 2015. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ft/79966/FT_79966.pdf

Cimas Hernando JE. Inhaladores de polvo seco. En: Plaza Moral V. Terapia inhalada, teoría y práctica. Madrid: Luzán 5, S.A.; 2010. p. 81-92.

Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler. Int J Pharm. 2004; 283: 1-9.

Dalby RN, Tiano SL y Hickey AJ. Medical Device for the Delivery of Therapeutic Aerosols to the Lungs. En: Hickey AJ. Inhalation Aerosols: Physical and Biological Basis for Therapy. New York: Marcel Dekker; 1996. p. 441-473.

Flórez J, Armijo JA y Mediavilla A. Farmacología humana [internet]. 6ª ed. Barcelona, España: Elsevier Health Sciences Spain; 2014[consultado 6/12/2015]. Disponible en: <http://www.elsevierlibrary.es/pdfreader/farmacologa-humana59226/9>

Nhlbi.nih.gov [Internet]. U.S: Department of Health & Human Services; [actualizado 18 May. 2015; citado 12 Dic. 2015]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/asthma>

Nhlbi.nih.gov [Internet]. U.S: Department of Health & Human Services; [actualizado 26 Sept. 2014; citado 12 Dic. 2015]. Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-spanish/health-topics/temas/copd>

Plaza Moral V, Giner Donaire J. Terapia inhalada en el asma. Med Clin (Barc). 2015.

Ross DL y Gabrio BJ. Advances in Metered Dose Inhaler Technology with the Development of a Chlorofluorocarbon-Free Drug Delivery System. J. Aerosol Med. 1999; 14: 151-160.

Seijo Rey B. Aerosoles farmacéuticos. En: Vila Jato JL. Tecnología farmacéutica: formas farmacéuticas. Vol 2. 1ª ed. Madrid: Síntesis; 2001. p 273 – 301.

Taylor K. Administración de fármacos por vía pulmonar. En: Aulton ME. Farmacia, la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2º ed. Madrid: Elsevier España; 2004. P. 473-488.

Úbeda Sansano MI, Cortés Rico O, Montón Álvarez JL, Lora Espinosa A, Praena Crespo M. Dispositivos de inhalación. El Pediatra de Atención Primaria y los dispositivos de inhalación. Documentos técnicos del GVR (publicación DT-GVR-X); 2013[consultado 9/01/2016]. Disponible en: <http://aepap.org/grupos/grupo-de-vias-respiratorias>